

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

02 mars 2005

SOMATULINE L.P. 60 mg, Solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie

B/1

SOMATULINE L.P. 90 mg, Solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie

B/1

SOMATULINE L.P. 120 mg, Solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie

B/1

BEAUFOUR IPSEN

lanréotide

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Date de l'AMM : 24 juillet 2001 – Rectificatif d'AMM: 28 septembre 2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « Traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes ».

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lanréotide

1.2. Originalité

Il s'agit d'une forme retard de lanréotide administrable tous les 28 jours par voie sous cutanée.

1.3. Indications

- Traitement de l'acromégalie lorsque les sécrétions d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 ne sont pas normalisées après chirurgie et (ou) radiothérapie.
- Traitement des symptômes cliniques au cours de l'acromégalie.
- **Traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoï des.**

1.4. Posologie

SOMATULINE L.P., solution injectable à libération prolongée existe sous 3 dosages différents : 60 mg, 90 mg et 120 mg.

La dose initiale recommandée est de 60 à 120 mg tous les 28 jours.

Le traitement doit être adapté pour chaque patient, en milieu spécialisé.

Par exemple :

- chez les patients préalablement traités par SOMATULINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) à libération prolongée tous les 14 jours, la dose initiale de SOMATULINE L.P. est de 60 mg tous les 28 jours ;
- chez les patients préalablement traités par SOMATULINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) à libération prolongée tous les 10 jours, la dose initiale de SOMATULINE L.P. est de 90 mg tous les 28 jours ;
- chez les patients préalablement traités par SOMATULINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) à libération prolongée tous les 7 jours, la dose initiale de SOMATULINE L.P. est de 120 mg tous les 28 jours.

Par la suite, la posologie sera adaptée en fonction de la réponse métabolique appréciée par l'évolution des concentrations plasmatiques de GH et d'IGF-1 ainsi que l'évolution des symptômes cliniques.

En cas de réponse insuffisante, la posologie sera adaptée.

Acromégalie

Il est conseillé :

- de diminuer la dose lorsque les concentrations sont normalisées (taux de GH <1 ng/ml et taux d'IGF-1 normalisé et/ou disparition des symptômes cliniques),
- de maintenir la dose lorsque les concentrations de GH sont comprises entre 2,5 ng/ml et 1 ng/ml,
- d'augmenter la dose lorsque les concentrations de GH sont supérieures à 2,5 ng/ml.

Un contrôle régulier des taux de GH, d'IGF-1 ainsi que des symptômes cliniques est recommandé.

Dans les tumeurs carcinoïdes

La dose initiale recommandée est de 90 mg tous les 28 jours (4 semaines) pendant 2 mois.

En cas de réponse insuffisante, jugée sur les symptômes cliniques (épisodes de flushes et selles diarrhéiques), la posologie peut être augmentée à 120 mg tous les 28 jours (4 semaines).

En cas de réponse suffisante, jugée sur les symptômes cliniques (flushes et selles diarrhéiques), la posologie peut être diminuée à 60 mg tous les 28 jours (4 semaines).

Mode d'administration :

La solution doit être injectée par voie sous-cutanée profonde dans la fesse.

L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur perpendiculairement à la peau

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

H	:	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
01	:	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
C	:	Hormones hypothalamiques
B	:	Antihormone de croissance
03	:	lanréotide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- octréotide (SANDOSTATINE LP [10 mg, 20 mg, 30 mg] poudre et solvant pour suspension injectable (IM).
- octréotide (SANDOSTATINE [50µg/ml, 100 µg/ml, 500 µg/ml] solution injectable (S/C).
- lanréotide (SOMATULINE 30 mg poudre et solvant pour suspension injectable (IM).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une seule étude a été versée au dossier.

Etude E-47-52030-718

Etude non comparative avec adaptation de la dose en fonction de la réponse au traitement (60 ou 90 ou 120 mg) d'une durée de 6 mois chez 71 patients présentant une tumeur carcinoïde symptomatique.

Traitement :

Les patients recevaient 2 injections sous cutanées à la dose de 90 mg. En fonction de la réponse au traitement, la dose était soit diminuée à 60 mg en cas de réponse positive, soit augmentée à 120 mg en cas de réponse négative.

Une réponse positive était définie comme une réduction d'au moins 50% du nombre d'épisodes de symptôme cible (flushes ou diarrhées) par rapport à l'inclusion. Le symptôme cible était celui considéré par le patient comme le plus gênant.

Critère principal : taux de répondeurs après 6 mois, des symptômes cliniques portant sur les diarrhées et/ou les flushes

Critères secondaires : évolution des symptômes cliniques à la fin de chaque mois, évolution des marqueurs biologiques tumoraux (chromogranine A sanguine et 5-HIAA urinaire), qualité de vie (questionnaire EORTC-C30), tolérance.

Résultats :

A l'inclusion 85% (60/71) des patients présentaient à la fois diarrhées et flushes et 17% (12/67) avaient des valeurs normales des marqueurs tumoraux (5-HIAA et chromogranine).

A 6 mois, le taux de répondeurs (critère principal) a été de 38% (27/71).

La diminution moyenne quotidienne du nombre d'épisodes a été de 1,1 (valeur initiale 5) pour les diarrhées et de 1,3 (valeur initiale 3) pour les flushes.

81% (25/31) des patients ont eu une diminution du nombre quotidien d'épisodes de flushes et 75% (30/40) ont eu une diminution des épisodes de diarrhées.

Le taux médian de 5-HIAA a diminué de 24% et celui de chromogranine de 38%.

16 patients sont sortis d'étude dont 5 pour absence d'efficacité et 5 pour effets indésirables.

Seul l'item « diarrhées » de l'échelle EORTC-C30 a été amélioré. Ces résultats ne permettent pas de conclure à une amélioration de la qualité de vie.

Autres données :

Une étude publiée (Dermot O'toole et al, Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. Cancer. 2000 ; 88(4):770-6) ayant comparé en ouvert l'efficacité de l'octréotide sous forme sous-cutanée à celle du lanréotide 30 mg en intramusculaire chez 33 patients présentant un syndrome carcinoïde, a montré que l'efficacité des deux médicaments était similaire en termes de contrôle symptomatique (diarrhées et flushes) et de réduction des taux des marqueurs tumoraux.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude E-47-52030-718, les événements indésirables les plus fréquents ont été : douleurs abdominales (38%), diarrhées (17%), vomissements (13%). L'intensité de ces EI a été légère ou modérée dans 53% des cas et sévère dans 37%.

Un événement indésirable grave a été rapporté chez 23 patients, dont 2 décès considérés comme non liés au traitement.

Une lithiase et/ou de « la boue » vésiculaire sont apparues en cours d'étude chez 10 patients.

3.3. Conclusion

A 6 mois, le taux de répondeurs, à la fois sur les diarrhées et/ou les flushes (critère principal), a été de 38% (27/71).

Il a été observé une diminution des épisodes flushes dans 81% (25/31) des cas et de diarrhées dans 75% (30/40) des cas.

Les effets indésirables observés ont été essentiellement d'ordre gastro-intestinal et qualitativement et quantitativement similaires à ceux observés avec d'autres formes à libération prolongée.

Les données de la littérature permettent d'estimer que l'efficacité et la tolérance du lanréotide ne sont pas différentes de celles d'octréotide.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les tumeurs carcinoï des engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique ;

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

ISPA :

Les tumeurs carcinoï des avec localisation digestive sont des maladies graves notamment chez les patients avec une tumeur non opérable en raison du caractère métastatique. Cependant, le fardeau, en termes de santé publique, induit par ces tumeurs chez ces patients, est faible en raison de leur rareté (environ 300 patients par an).

Il existe d'autres thérapeutiques disponibles et notamment octréotide (SANDOSTATINE) sous forme IM, cependant, le pronostic de ces tumeurs reste mauvais et on peut considérer que le besoin thérapeutique est insuffisamment couvert.

SOMATULINE étant uniquement un traitement symptomatique, aucun impact sur la mortalité n'est attendu. De plus, au vu des données disponibles et des alternatives thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SOMATULINE L.P (60, 90 et 120 mg), solution injectable à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport SANDOSTATINE LP (10 mg, 20 mg, 30 mg) poudre et solvant pour suspension injectable (IM).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La présence d'un syndrome carcinoï de au cours des tumeurs carcinoï des digestives témoigne généralement de l'existence de métastases hépatiques déversant directement dans la circulation générale différents produits de synthèses (5-hydroxytryptamine, certaines prostaglandines ou kinines, histamine, substance P).

Les analogues de la somatostatine constituent le traitement de choix des troubles fonctionnels que constituent principalement les diarrhées et les flushes. L'interféron alfa est utilisé en deuxième intention.

4.4. Population cible

La population cible de SOMATULINE dans cette extension d'indication est celle des patients présentant des symptômes cliniques des tumeurs carcinoï des digestives métastasés au foie.

Selon les données épidémiologiques disponibles, l'incidence annuelle des tumeurs carcinoï des toutes localisations confondues serait de l'ordre de 1 à 2 cas/100 000 individus^{1 2}. Les tumeurs carcinoï des avec une localisation digestive représentent environ 1% des cancers digestifs³ dont l'incidence en 2000, a été d'environ 59 000 cas⁴.

En conséquence, l'incidence des tumeurs carcinoï des avec localisation digestive est estimée à 600 cas.

Environ la moitié de ces patients présentent des métastases hépatiques et deviennent symptomatiques (avis d'experts).

Sur ces bases, la population cible de SOMATULINE dans cette extension d'indication serait de l'ordre de 300 patients par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 100%

¹ Registre des tumeurs digestives du Calvados

² Hepato-Gastro n°66, vol. 5, novembre-décembre 1998

³ Rev Méd Interne 1999 ; 20 : 421-6 tumeurs carcinoï des digestives: mise au point sur le traitement.

⁴ INVS 2003.